Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität

W ü r z b u r g

Direktor: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

A K U T E W I R K U N G E N V O N B I E N E N - U N D S C H L A N G E N G I F T A M Z E N T R A L - N E R V E N S Y S T E M D E R K A T Z E .

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Roßbach

aus

Fulda

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0106

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität

W ü r z b u r g

Direktor: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

A K U T E W I R K U N G E N V O N B I E N E N - U N D S C H L A N G E N G I F T A M Z E N T R A L - N E R V E N S Y S T E M D E R K A T Z E .

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Roßbach

aus

Fulda

Würzburg 1955

Referent: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

2 6. Jan. 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

MEINEM ONKEL

HOCHWÜRDEN HERRN GEISTL. RAT

HEINRICH ROSSBACH

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S .

EINLEITUNG	Seite	2
ALLGEMEINES ZUR METHODIK		4
VERWENDETE SUBSTANZEN		6
EIGENE VERSUCHE		7
1. Vergleich von Curare und Bienengift bei intravenöser Injektion.		7
2. Vergleich von Atmung, Blutdruck und Reflextätigkeit		8
a) nach kleinen intravenösen Bienengiftdosen		8
b) nach kleinen intravenösen Schlangengiftdosen		9
3. Wirkung von Bienen- und Schlangengift bei Injektionen in die Art. Carotis		10
a) Alternierende intravenöse und intraarterielle Applikation von Bienengift		12
b) Alternierende Bienengiftapplikation in die durchblutete und nichtdurchblutete Carotis		14
c) Intraarterielle Schlangengiftapplikation		16
4. Intraventrikuläre Applikation von Bienen- und Schlangengift		17
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE		22
ZUSAMMENFASSUNG		25
LITERATURVERZEICHNIS		27

Die sogenannte neurotoxische Wirkung von Bienengift ist schon lange bekannt. LANGER beobachtete 1897, daß eine Injektion von Bienengift in die Blutbahn beim Hund zu Krämpfen und Respirationsstillstand führt. Später war es neben KARSAY sowie HAHN und Mitarbeitern vor allem FLURY, der wichtige Teile der Wirkung des Giftes, besonders auf die Atmung, zentralnervös deutete. Nach STARKENSTEIN und WEDEN kann Bienengift ebenso wie Cholesterin und Saponin die narkotisierende Wirkung von Veronal-Natrium deutlich verstärken. Mit einer anderen Methode versuchte GERLICH später den Angriffspunkt noch nicht tödlicher Dosen des Giftes nachzuweisen. Er wählte als Maß für die zentrale Erregbarkeit die Elektrokrampfschwelle und fand, daß sie sich durch subkutane Verabreichung von Apitoxin senken ließ; auch die Wirkung von gleichzeitig verabreichtem Luminal wurde deutlich abgeschwächt. Seit den Untersuchungen von HOFMANN muß auch eine periphere, curareartige Lähmung als Todesursache diskutiert werden. Er beobachtete einen irreversiblen Block der indirekten Erregbarkeit am isolierten N. phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte, während der N. phrenicus selbst durch gleichhohe Dosen nicht geschädigt wurde. Nach RÖTHEL ist dieser Effekt des Bienengiftes auf seine sogenannte Fraktion I zurückzuführen.

Ebensowenig wie die neurotoxische Wirkung von Bienengift ist die von Schlangengiften bisher eindeutig definiert, wie aus einer Literaturzusammenstellung bei v.BRUCHHAUSEN hervorgeht. Die Untersuchungen von WALL, ROGERS und ELLIOT an Kalt- und Warmblütern sprechen für eine zentrallähmende Wirkung.

MACHT nimmt an, daß die Blutdrucksenkung durch Kobra-Neurotoxin eine Folge der Lähmung des Atemzentrums sei. BROWNS Versuche mit Wassermokassingift bei Hunden deuten auf eine teilweise zentrale, neurotoxische Atmungs- und Kreislaufschädigung. KELLAWAY, CHERRY u. WILLIAMS interpretieren dagegen ihre Blutdruckversuche mit death-adder-Gift am isoliert durchströmten Katzenkopf dahingehend, daß primär der Kreislauf des Gehirns, nicht aber die eigentlichen nervösen Zentren angegriffen würden; Applikation des Giftes auf den Boden des IV. Ventrikels war ohne stärkere Wirkung. Nach Ansicht SCHAUMANNS spricht die Art und Weise, wie die Atemlähmung nach großen, suboccipitalen Dosen von Naia-Gift eintritt, gegen eine direkte zentrale Wirkung; die dabei auftretenden Zeichen zentraler Erregung seien jedoch ein Beweis dafür, daß diese Toxine an nervöse Zentren heranträten.

Aus Versuchen von SALZMANN sowie unveröffentlichten Untersuchungen von HABERMANN geht hervor, daß die Atemlähmung durch Bienengift dem Zusammenbruch des Kreislaufes vorausgeht. Die Atemlähmung tritt auch, wie v.BRUCHHAUSEN nachgewiesen hat, schon ein, während die indirekte Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur noch erhalten ist. Es fehlen aber bisher Untersuchungen mit gleichzeitiger Registrierung anderer lebenswichtiger Funktionen. In der vorliegenden Arbeit soll daher die Veränderung von Atmung, Kreislauf und Reflextätigkeit bei verschiedenartiger Applikation von Bienengift und einigen Schlangengiften vergleichend untersucht werden.

ALLGEMEINES ZUR METHODIK.

Für die Versuche wurden Katzen beiderlei Geschlechts und verschiedenen Alters im Gewicht zwischen 1900 und 3200 Gramm verwendet. Es wurde darauf geachtet, daß innerhalb einer vergleichenden Reihe ungefähr gleichgewichtige Tiere benutzt wurden.

Als Narkotikum diente Pernokton (Riedel de Haen). Es wurde bei mehrstündigen Versuchen in Mengen von 70-90 mg/kg intramuskulär beziehungsweise subkutan appliziert; zur Einleitung der Narkose wurden 50 mg/kg als Depot intraglutäal injiziert und zur Aufrechterhaltung der Narkose Mengen von 5-20 mg/kg subkutan nachgespritzt.

Zur Registrierung der Atmung wurde die Trachea freipräpariert und eine T-förmige Glaskanüle eingebunden. Über das mit der Raumluft in Verbindung stehende Ende war ein kurzer, weicher Gummischlauch geschoben, der mit einer Schraubklemme leicht komprimiert wurde. Die durch In- und Exspiration bedingte Schwankung des Druckes innerhalb dieses Systems wurde durch einen dickwandigen Schlauch einer Marey'schen Kapsel zugeleitet. Bei den Versuchen zur Frage der curareartigen Bienengiftwirkung wurde mittels eines wassergefüllten Kapsel-Schlauch-Kapselsystems die Änderung des epigastrischen Umfanges registriert.

Der Blutdruck wurde in der A. carotis sinistra mit einem Hg-Manometer blutig gemessen. Eine Gegenstrominfusion nach Trendelenburg (Füllung mit m/6 Natriumcarbonatlösung) half die Gerinnung verhüten.

Als Indikator der Reflexerregbarkeit diente die Durchgängigkeit des vom N. tibialis über das Rückenmark und den N. fibularis zum M. tibialis anterior verlaufenden Reflexbogens (homolateraler Beugereflex). Die Sehne des Muskels wurde vorsichtig freipräpariert und über einen Faden mit einem Winkelhebel (50 Gramm Belastung, Übersetzung 1:7) verbunden. Die elektrische Reizung wurde mit dem Reizgerät "Stimulator" (Elektromedizinische Werkstätten Hamburg) durchgeführt; Frequenz, Dauer und Form der Impulse wurden am Kathodenstrahlbild kontrolliert. Die Impulsfrequenz für die elektrische Reizung betrug durchweg 2,1/sec. Impulsdauer und Stromstärke wurden nach Reaktionlage so eingestellt, daß die Reizschwelle für eine sichere Registrierung eben überschritten wurde und stets submaximal blieb. Die Elektroden aus Platindraht waren in Plexiglas gefaßt, der Nerv lag in einer Rille den Elektroden auf und wurde zur Verhütung der Austrocknung mit einem Plexiglasdeckel bedeckt. Gereizt wurde der zentrale Tibialisstumpf, der möglichst weit peripher freigelegt werden mußte, um ein Überspringen des elektrischen Reizes auf den N. fibularis zu vermeiden. Zur Kontrolle wurde bei einem Tier der zum Rückenmark verlaufende Nervenstamm zentral von der Aufteilung in Tibialis und Fibularis durchtrennt, wobei die Reflexreaktion sofort ausfiel.

Bei den Versuchen zum Nachweis einer curareartigen Wirkung wurde Curarin und sogenanntes Bienenpikratgift durch eine stumpfe Verweilkanüle in die V. femoralis injiziert; der M. tibialis anterior wurde indirekt über den N. fibularis gereizt.

V E R W E N D E T E S U B S T A N Z E N .

1. Gereinigtes Bienengift: Pikratgift 52 der Firma H. Mack Nachf. Illertissen.
2. Bienengift-Fraktion I: Nach F.G. Fischer und W.P. Neumann chromatographisch aus sog. Bienen-Pikratgift gewonnen.
3. Naia-nigricollis-Gift: Von der Firma Basilisk Basel, bezogen.
4. Naia-naia-Gift: Von Dr. Kellaway-London, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.
5. Curarin: d- Tubocurarin "Asta".

E I G E N E V E R S U C H E .

1. Vergleich der indirekten Erregbarkeit der Muskulatur und der Atmung bei intravenöser Injektion von Curare und Bienengift.

Bei diesem Versuch wurden lediglich indirekte Erregbarkeit und Atmung registriert.

Ergebnis:

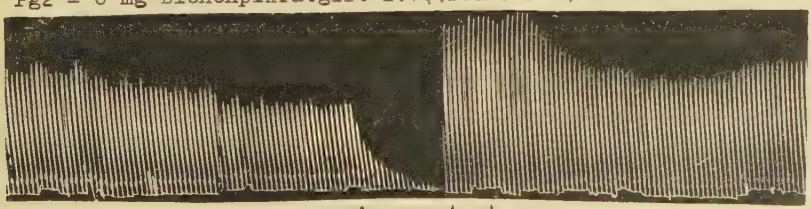
2 mg Pikratgift bewirkten einen nur angedeuteten Abfall der indirekten Erregbarkeit, nachdem 400 γ Curarin die Hubhöhe schon deutlich erniedrigt hatten. Zwei weitere Gaben von je 6 mg Pikratgift riefen leichte Verringerung der Amplitude hervor.

Die Atmung war bei diesem Tier schon bei der ersten Injektion von Curarin zum Stillstand gekommen, setzte aber nach Gaben von insgesamt 14 mg Pikratgift und 1,2 mg Curarin wieder ein. Nach weiteren 6 mg Pikratgift trat schließlich ein nach 14 Minuten beginnender und nach 22 Minuten beendeter Erregbarkeitsabfall ein.

Der Versuch bestätigte die Befunde von v. BRUCHHAUSEN. Eine curareartige Wirkung war auch bei subletalen Dosen von Bienengift nur angedeutet.

ABBILDUNG NR.1

Indirekte Reizung des M. tibialis anterior.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Katze, 3,0 kg,
Narkose: 210 mg Pernokton.
Initiale Reizstärke: 2,2 mA, 4,8 msec.
Pg1 = 2 mg Bienenpikratgift i.v.(Femoralis)
Cu = 400 γ Curarin i.v.(Femoralis)
R. = Erhöhung des Reizes auf 2,2 mA, 6,6 msec.
Pg2 = 6 mg Bienenpikratgift i.v.(Femoralis)



2. Vergleich von Atmung, Blutdruck und Reflextätigkeit.

a) Kleine intravenöse Bienengiftdosen.

Die Tabelle 1 zeigt, daß die relativ kleinen Giftmengen, mit denen im allgemeinen gearbeitet wurde, bis auf eine zweimalige, kurze Erregung der Atmung bei 20 bzw. 100γ, keine sichtbare Wirkung brachten. Erst bei einer Dosis von 500γ kam bei einem Teil der insgesamt vier Versuchstiere eine Reaktion zustande. Bei einem von drei Tieren (ein Tier wurde künstlich beatmet) wurde eine leichte Erregung der Atmung registriert. Bei zwei von vier Tieren stellte sich auf die Injektion von 500γ Pikratgift bzw. 450γ Fraktion I ein leichter Druckanstieg ein. Die Reflexerregbarkeit wurde bei keinem Tier beeinflußt.

TABELLE NR.1

Einfluß von Bienengift und Fraktion I bei intravenöser Injektion.

	20 Gamma	100 Gamma	500 Gamma Pg 52 450 Gamma Fr.I.
ATMUNG	Bei einem von 2 schnell vorübergehende Erregung.	Bei einem von 2 leichte Erregung.	Bei 1 von 3 Tieren leichte Erregung.
DRUCK	Keine Reaktion.	Keine Reaktion.	Bei 2 von 4 Tieren leichter Druckanst. (ca. 20 mm Hg).
REFLEX	Keine Reaktion.	Keine Reaktion.	Keine Reaktion.

b) Kleine intravenöse Schlangengiftdosen.
(Naia-nigricollis-Gift).

Insgesamt vier Tiere erhielten Schlangengiftdosen von 20, 40, 100 und 500γ injiziert. In einem Fall erhielt ein Tier zum Abschluß 2 mg Nigricollis-Gift. Wie Tabelle 2 zeigt, waren 20γ stets wirkungslos, 100γ lähmten nur bei einem Tier kurzdauernd die Reflextätigkeit, während sich Atmung und Blutdruck nicht veränderten. 500γ führten in einem Fall zum Exitus des Tieres unter Atemlähmung, Reflexlähmung und starkem Druckabfall (120-mm Hg). Bei den übrigen Tieren trat teilweise deutliche Erregung der Atmung und Druckabfall ein, während die Reflexerregbarkeit nicht deutlich beeinflußt wurde.

Die Reaktion auf 2 mg Nigricollis-Gift zeigt die Abbildung Nr.2. Wie man sieht, fallen Blutdruck (90 mm Hg) und Reflextätigkeit zunächst annähernd gleichsinnig ab, während die Atmung erst etwas später beeinflußt wird. Nach Sistieren der Atmung steigt der Blutdruck für kurze Zeit nochmals an(60 mm Hg).

TABELLE NR.2

Wirkung von Nigricollis-Gift bei intravenöser Injektion.

	20 Gamma 3 Tiere	40 Gamma 1 Tier	100 Gamma 4 Tiere	500 Gamma 4 Tiere
ATMUNG	Keine Reakt.	K. R.	K. R.	1.Atemlähmung. 2. Leichte Erregung. 3. Leichte Erregung. 4. Keine Reaktion.
DRUCK	Keine Reakt.	K. R.	K. R.	1.Starker Druckabfall. (120 mm Hg). 2.Starker Druckabfall. (60 mm Hg). 3.Deutl.Druckabfall. 4.Keine Reaktion.
REFLEX	Keine Reakt.	K. R.	1 min.währende Lähmg.b.1 Tier	1.Reflexlähmung. 2.3.4. Keine Reakt.

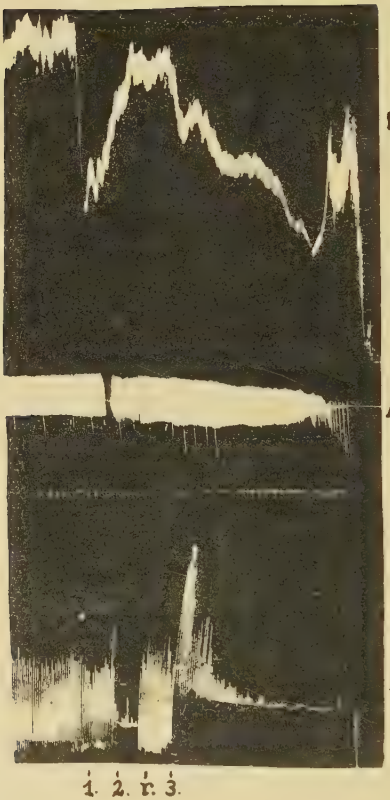


ABBILDUNG NR.2

Katze, 3,1 kg
Narkose: 180 mg Pernokton.
B = Blutdruck(160 mm syst.Ausgangsdr)
A = Atmung.
HR= Homolateraler Beugereflex.
Z = Zeitschreibung(30 sec).
Initialreizstärke: 2,2mA, 4 msec.
1.= 500γ Nigricollis-Gift
i.v. jugularis externa.
2.= 500γ Nigricollis-Gift
i.a. carotis.
r.= Reizerhöhung auf 2,2 mA, 6 msec.
3.= 2 mg Nigricollis-Gift
i.v. jugularis externa.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Ergebnis: Wirksamkeit von Nigricollis-Gift auf Atmung, Blutdruck und Reflextätigkeit ist bei intraarterieller Injektion wesentlich stärker als bei intravenöser.

3. Wirkung von Bienen- und Schlangengift bei Injektion in die Art. carotis.

Ziel der Versuche war es, die Frage der eventuellen zentralen Wirkung der Gifte zu klären, da ja nach den Versuchen v.BRUCHHAUSENS eine periphere Lähmung durch Bienen- und Schlangengifte unter unseren Bedingungen nicht nachweisbar war.

Zu diesem Zwecke wurde die gleiche Bienengiftdosis bei

vier Tieren alternierend in die V. jugularis externa und den peripheren Stumpf der A. carotis communis, welche in Höhe der Schilddrüse freipräpariert war, injiziert. Die Reaktionen auf die hierbei ausgeführten intravenösen Injektionen sind bereits in den beiden vorhergehenden Abschnitten zusammengefaßt.

Bei weiteren 3 Tieren wurde geprüft, ob ein Unterschied in der Giftwirkung vorhanden ist, wenn einerseits in den Blutstrom der mit der Aorta verbundenen Carotis communis oder andererseits in den peripheren Stumpf der abgebundenen Carotis communis der Gegenseite injiziert wird. Zur Ausschaltung störender Einflüsse waren die Sinus carotici beiderseits denerviert.

Schließlich wurden an weiteren 4 Tieren Versuche über das Wirkungsverhältnis von intravenös und intraarteriell injiziertem Nigricollis-Gift durchgeführt.

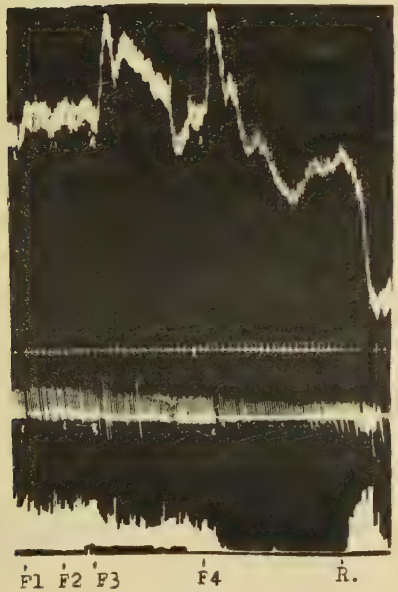


ABBILDUNG NR.3

Katze, 3,0 kg.
Narkose: 180 mg Pernokton.
B = Blutdruck(120 mm Ausgangsdr.)
A = Atmung.
HR= Homolateraler Beugereflex.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Z = Zeitschreibung(30 sec).
F1= 20 γ Fraktion I i.a.carotis.
F2= 100 γ Fraktion I i.v.jugul.ext.
F3= 100 γ Fraktion I i.a.carotis.
F4= 450 γ Fraktion I i.a.carotis.
R.= Reizerhöhung auf 2,4 mA, 6 msec.
Initiale Reizstärke: 2 mA, 6 msec.
Ergebnis: Fraktion I beeinflußt Blutdruck, Atmung und Reflex bei intracarotidealer Injektion stärker als bei intravenöser.

a) Bienengiftwirkung bei alternierend intravenöser und intraarterieller Applikation.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die nach Injektion von Bienengift in die herzwärts abgebundene Carotis eingetretenen Veränderungen. Die Ergebnisse sind unmittelbar mit den in Tabelle 1 niedergelegten Befunden bei intravenöser Applikation vergleichbar, da sie ja an den gleichen Tieren gewonnen wurden.

Regelmäßig war bei gleicher Dosierung die intraarterielle Injektion sehr viel stärker wirksam als die intravenöse. Besonders gut ist dies aus Abbildung Nr. 3 zu erkennen, die die Reaktion auf intraarterielle bzw. intravenöse Injektionen von Fraktion I wiedergibt. Sämtliche drei untersuchten Funktionen wurden bereits auf intraarterielle Einspritzung von 100 γ Fraktion I erheblich beeinflußt.

Die Reaktion verläuft jedoch auch am gleichen Tier bei Wiederholung der gleichen Giftdosis nicht gleichsinnig. Zum Beispiel gibt Abbildung Nr. 4 den Kurvenverlauf bei vier aufeinanderfolgenden intraarteriellen Bienengiftdosen von 500 γ wieder. Das Tier hatte vorher insgesamt 1,34 mg Nigricollis-Gift erhalten. Die Stärke der Reaktion nimmt von der 1. zur 2. und von der 4. zur 5. Injektion zu. In einem anderen Falle beobachteten wir aber, daß auf die erste intraarterielle Injektion von 1 mg Pikratgift ein akuter Druckanstieg, auf die zweite der gleichen Dosis dagegen ein ebensolcher Druckabfall erfolgte.

TABELLE NR.3

Bienengifteffekte bei intraarterieller Applikation.

	20 Gamma 3 Tiere, davon ein Vers. mit Fraktion I.	100 Gamma +) 4 Tiere, davon ein Vers. mit Fraktion I.	500,bzw.450 Gamma ++) 4 Tiere, davon ein Versuch mit 450 Fraktion I.
ATMUNG	Unregelmäßigkeit bei 1 Tier, Erregung bei 1 T.	Unregelmäßigk. bei 3 Tieren.	Lähmung bei 4 Tieren.
Druck	Geringer Druckanstieg bei 2 T. (20mm Hg,Fr.I u. Pg.)	Anstieg bei 1 T. (50mm Hg m.Fr.I) Drucksenkung bei 1 Tier mit Pg.	Starker Anstieg mit anschließ.langsamer Senk. bei 3 Tieren(ca.50mm). Kurzer Abfall mit anschl. Anstieg bei einem Tier.
REFLEX	Keine Reaktion.	Abfall bei 1 Tier auf Fraktion I.	Bei 2 Tieren Lähmung. Bei 1 Tier Steigerung der Erregbarkeit mit anschließ. Lähmung. Bei 1 Tier bei der 1.Inj. Lähmung, bei der 2.Erreg.

+)= 2 Tiere waren mit Nigricollis-Gift vorbehandelt.
++)= 1 Tier war mit Nigricollis-Gift vorbehandelt.

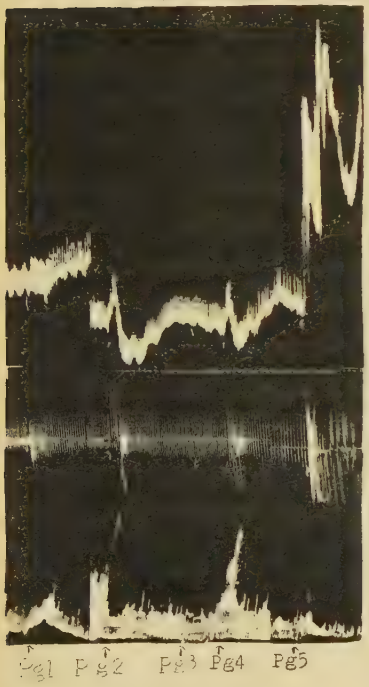


ABBILDUNG NR.4

Katze 3,2 kg.
Narkose: 190 mg Pernokton.
B = Blutdruck(160 mm Ausgangsdruck).
A = Atmung.
HR= Homolateraler Beugereflex.
Z = Zeitschreibung(30 sec).
Reizung: 2,4 mA, 4 msec.
Reizerhöhung vor Inj. Pg2:4,5mA,6msec.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Pg1= 500γ Bienenpikratgift i.a.carotis sinistra.
Pg2= dto.
Pg3= 500γ Pikratgift i.v.jugul.ext.
Pg4= 500γ Pikratgift i.a.carotis.
Pg5= dto.
Ergebnis: Alle drei Funktionen werden bei intraarteriellen Injektionen stärker beeinflußt als bei intravenösen. Wiederholte intraarterielle Giftgaben führten nicht zum gleichen Erfolg.

b) alternierende Bienengiftapplikation in die durchblutete und nichtdurchblutete Carotis.

Wie die nachfolgende Tabelle Nr. 4 zeigt, waren 10 γ Bienengift bei Einspritzung in die Carotis ohne Effekt. Dagegen traten bei höheren Dosen Veränderungen auf, deren Art deutlich von der Applikationsweise des Bienengiftes abhängig war. Eine Einspritzung in die durchblutete Seite (in den zentralen Stumpf der a. Maxillaris) hatte regelmäßig Druckanstiege zur Folge, in einem Fall nach einer initialen, kurzdauernden Drucksenkung. Eine Beeinflussung der Atmung oder des Reflexgeschehens war bei Injektion auf der durchbluteten Seite nicht zu erzielen, während bei Einspritzungen in den nichtdurchbluteten Stumpf die Atmung regelmäßig abgeschwächt wurde.

Offenbar hängt die Art und Intensität der Giftwirkung vom Ausmaß der Verdünnung mit Blut ab, welches ja nach früheren Untersuchungen des Würzburger Pharmakologischen Institutes eine starke Hemmung der verschiedensten Bienengifteffekte auszuüben vermag.

Jedoch sind die hier erwähnten Effekte nicht mit absoluter Sicherheit auslösbar. Beim Versuch der Abbildung Nr.5 rief z.B. die erste Injektion eine deutliche Drucksteigerung hervor, während eine darauffolgende Wiederholung der gleichen Dosis ohne jeden Effekt blieb. Parallelen hierzu werden im Abschnitt über die intraventrikuläre Applikation der Gifte eingehend beschrieben werden.

TABELLE NR.4

Vergleich der Reaktion auf Bienengift nach Injektion in die durchströmte Carotis bzw. den abgebundenen Carotisstumpf.

	10 Gamma 2 Tiere	50 Gamma 2 Tiere	100 Gamma 1 Tier +)	250 Gamma 1 Tier
ATMUNG	Keine R.	Bei 1 Tier Unregelmäßigk.bei Inj. in die durchbl.Arterie Beim andern T.Verkleinerung der Amlitude bei Inj. in nichtdurchbl. Art.	Atemlähmung bei Injektion in die nichtdurchbl. Art.	Auf der durchbl. Seite keine R. Auf der nichtdurchbl. Seite Atemlähmung.
DRUCK	Bei 1 T. geringer Druckanst. bei Inj.i. die nichtdurchbl.A.	Bei beiden Tieren Druckanst.bei Inj. in die durchbl.A. (40,bzw.60mm Hg). Bei beiden Tieren Drucksenkung b.Inj. auf der nichtdurchbluteten Seite. (40,bzw.60mmHg) ++)	Kurzdauernde Dr.senkung(30mm) mit anschließ. langdauernden Druckanst.b.Inj. in die nichtdurchbl.Arterie. (120 mm Hg) Bei Inj. in die durchbl.Arterie Dr.Anst.(30mm).	Bei Inj.in die durchbl.Arterie Druckanst.(60mm) Bei Inj.in die nichtdurchbl.Art. Drucksenkung. (160 mm Hg).
REFLEX	Keine Reakt.	K. R.	Reflexabfall bei Inj. in die nichtdurchbl.A. Auf der durchbl. Seite keine R.	Nicht registriert.

+)= Bei diesem Tier waren Einstichversuche in die Medulla oblongata vorausgegangen.
++)= In einem Falle ging eine einige Sekunden währende Drucksenkung voraus.

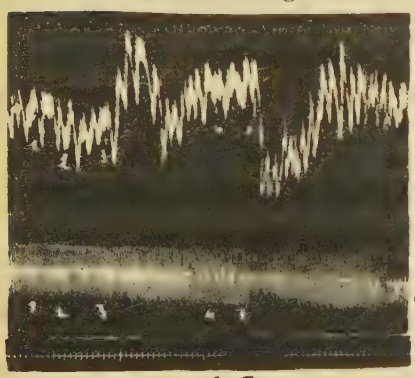


ABBILDUNG NR.5

Katze, 3,2 kg.
Narkose: 160 mg Pernokton.
B=Blutdruck.(155 mm Ausg.druck).
A=Atmung.
Z=Zeitschreibung(30 sec).
1=0,5 Tyrode i.a.max.ext.(s.Text).
2=0,5 Tyrode i.a.carotis.
3=50γ Pikratgift i.a.max.ext.
(4=0,5 Tyrode i.a.maxillaris ext.)
(5=50γ Pikratgift i.a. carotis.)
6=50γ Pikratg.+0,5Ty.i.a.max.ext.
7=50γ Pikratg.+0,5Ty.i.a.carot.sin.
Ergebnis: Druckanst.b.Injekt.auf d. durchbl.Seite(nicht wiederholbar). Drucksenk.auf der nichtdurchbl.S.

c) Intraarterielle Schlangengiftapplikation.

Beim Vergleich der intravenösen (vergl.Tabelle 2) und intraarteriellen Applikation von Nigricollisgift fiel auf, daß hier nur graduelle Unterschiede bestanden. In beiden Fällen kam es erst bei relativ hohen Dosen zu Atemlähmung. Die Blutdruckwirkung war, wie Versuche am gleichen Tier ergaben, bei intracarotidealer Injektion deutlich stärker als bei intravenöser(vergl. Abbildung Nr.2). Störungen der Reflextätigkeit ließen sich erst durch relativ hohe intraarterielle Dosen auslösen, und es gelang bisher nicht, eine eindeutig isolierte Reflexänderung, welche nicht unmittelbar vom Tode des Tieres gefolgt war, hervorzurufen.

TABELLE NR.5

Reaktion von Atmung, Blutdruck und Reflextätigkeit nach intracarotidealer Schlangengift-Injektion.

	20 Gamma 3 Tiere	40 Gamma 1 Tier	100 Gamma 4 Tiere	500 Gamma 3 Tiere
ATMUNG	Keine R.	Keine R.	Unregelmäßigk. bei 2 Tieren.	Bei 3 Tieren Unregelmäßigk.
DRUCK	Bei 2 T. angedeut. Druckabf.	K. R.	Bei einem Tier undeutl.Schwankung. Bei drei Tieren stärkere Senkung. (60-80 mm Hg).	Deutl.Senkung bei 2 T. (je 30 mm Hg). Bei 1 davon vorherg. kurzer Anst.(2omm). Starke Senkung bei einem Tier.(80 mm).
REFLEX	Keine R.	K. R.	Bei 2 Tieren Unregelmäßigk.mit Tonusänderung.	Reflexabfall bei 1 T. Bei 2 Tieren nicht registrierbar.

4. Versuche mit intraventrikulärer Applikation.

Zur Methodik:

Am Hinterhaupt der Katze wurde das Fell eröffnet; nach Freilegung der am Os occipitale ansetzenden Muskulatur wurden die Ansätze unter Berücksichtigung der Gefäßverläufe bis zum Foramen occipitale magnum durchtrennt. Dann wurde das große Hinterhauptloch mit einer Luer'schen Knochenzange von seinem dorsalen Rand aus stirnwärts erweitert, bis der Processus vermiformis des Kleinhirns sichtbar wurde, welcher der Medulla oblongata aufliegt und den Eingang zum IV. Hirnventrikel überdeckt. Nach Durchtrennung der Dura konnte ein Kunststoffschlauch von ca. einem Millimeter Durchmesser unter dem Fortsatz des Kleinhirns hindurch in den IV. Ventrikel eingeführt werden. In diesen Schlauch wurden dann die Giftlösungen (in Tyrode) injiziert. Den Giftinjektionen gingen jeweils Kontrolleinspritzungen von Tyrodelösung voraus. In der Regel trat auf Tyrodeapplikation ohne vorherige oder gleichzeitige Giftgabe keine Reaktion ein. In solchen Fällen wurde dann - mit kleinen Dosen beginnend - jeweils 0,1 ml Giftlösung steigender Konzentration bzw. Tyrodelösung gespritzt, bis deutliche Effekte sichtbar wurden.

Vorausgegangene Versuche, bei denen das Gift in physiologischer Kochsalzlösung statt in Tyrode gelöst war, sind bei den folgenden Versuchsbeschreibungen nicht berücksichtigt worden; sie zeigten aber im wesentlichen die gleichen Reaktionen. Die Injektion von Dosen bis zu 200 γ Naia-nigricollis-Gift blieb ohne deutlichen Effekt. Es wurde auf die bereits beschriebene Weise Atmung, Blutdruck und reflektorische Erregung des M. tibialis anterior bei

insgesamt vier Tieren registriert.

Bei zwei weiteren Tieren injizierten wir die Giftlösung in kleinsten Mengen (10-50 mm3) mittels einer "Agla"-Mikrometerspritze durch ca.100-250μ starke Glaskapillaren direkt in die Medulla oblongata. Jedoch sind diese Versuche nicht verwertbar, da bereits bei analoger Einspritzung von kleinen Mengen Tyrodelösung Schwankungen von Blutdruck und Atmung sowie akute Reflexabfälle ausgelöst wurden. Ein Tier kam bei diesen Versuchen unter starkem Druckabfall und Herzarrythmie ad exitum.

Ergebnisse:

Bei diesen Versuchen fiel zunächst auf, daß die Effekte analoger Dosen von Tier zu Tier stark schwankten. Außerdem trat bei wiederholten Gaben der gleichen Dosis häufig Tachyphylaxie ein. Schließlich wurden nach Verabreichung höherer (100-200 Gamma betragenden) Giftmengen die vorher unwirksamen Kontrollinjektionen von Reaktionen des Kreislaufes gefolgt. Deshalb ist eine Beschreibung der einzelnen Versuche erforderlich.

Versuch Nr.1

50γ Fraktion I erzielten binnen zwei Minuten Atemlähmung, Reflexabfall und Anstieg des Blutdruckes(40 mm Hg). Das Tier hatte vorher kein Gift erhalten, dreimalige Injektion von 0,5 ml Tyrodelösung war ohne Effekt gewesen. Eine zweite Injektion von 50γ Fraktion I war ohne Wirkung, 200γ Fraktion I dagegen führten zu akuter langdauernder Drucksteigerung(75 mm Hg), während der Reflex nicht vollständig gelähmt wurde. Anschließende Injektionen von 100γ Fraktion I blieben ohne Effekt.

Versuch Nr.2

200 γ Fraktion I verursachten sofortigen Reflexabfall und Atemlähmung. Der Blutdruck fiel zunächst steil ab(40 mm Hg) und stieg dann weit über das Ausgangsniveau an(vergl. Abbildung Nr.6) Anschließend führte auch einfache Tyrodeinjektion, welche vorher mehrmals unwirksam gewesen war, zu Blutdruckanstieg, der erst bei der 6. Kontrollinjektion nach der Giftgabe veschwand. 200 γ Fraktion I riefen eine nur unbedeutende Drucksteigerung ohne Beeinflussung des Reflexes hervor.

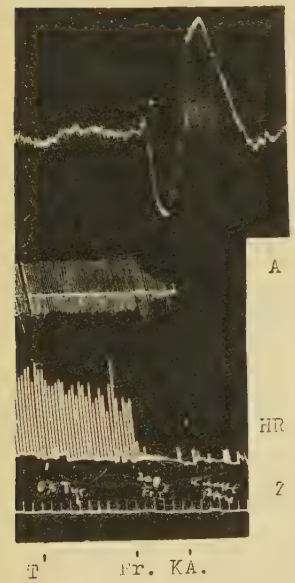


ABBILDUNG NR.6

Katze,2,3 kg.
Narkose: 125 mg Pernokton.
B = Blutdruck(120 mm Ausgangsdruck).
A = Atmung.
HR= Homolateraler Beugereflex.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Reizstärke u. -dauer: 2,4 mA, 6 msec.
Z= Zeitschreibung (30 sec).
T= 0,5 ml Tyrode in IV. Ventrikel.
Fr.= 200 γ Fraktion I in IV. Ventr.
KA.= Künstliche Atmung angestellt.
Ergebnis: Nach kurzer Erregung Atemlähmung. Nach initialer Drucksenkung steiler Anstieg. Reflexlähmung.

Versuch Nr.3

200 γ Bienengift lähmten sofort die Atmung. Der Blutdruck stieg binnen ca. einer Minute steil bis zu maximalen Werten an (145 mm Hg). Anschließend fiel er schnell wieder ab und blieb refraktär gegen weitere 200 γ Bienengift. Die Reflextätigkeit sank bei der ersten Injektion nur wenig und für kurze Zeit ab, bei der zweiten Injektion nicht. Anschließend führten 400 γ Bienengift zu allmählichem, starken Druckanstieg(100 mm Hg). Nun steigerte auch, - was vorher nicht der Fall war, - die Einspritzung von Tyrodelösung mehrmals den Blutdruck stark.

Versuch Nr.4

4 γ Fraktion I waren ohne Effekt, 20 γ ergaben leichte Atemerregung und deutlichen Blutdruckanstieg (30 mm Hg). Bei der zweiten Injektion der gleichen Dosis war der Anstieg nur noch angedeutet, bei der dritten nicht mehr vorhanden. Anschließend steigerten 50 γ den Blutdruck deutlich (ca. 30 mm Hg), desgleichen die darauffolgenden Injektionen von dreimal je 100 γ Fraktion I. Atmung und Reflextätigkeit wurden hierbei nicht beeinträchtigt.

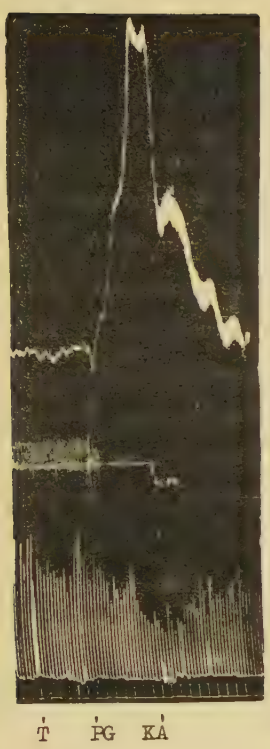


ABBILDUNG NR.7

Katze, 2,3 kg.
Narkose: 130 mg Pernokton.
B = Blutdruck(145 mm Ausgangsdruck).
A = Atmung.
HR= Homolateraler Beugereflex.
Impulsfrequenz: 0,1/sec.
Reizstärke u. -dauer: 2,4mA, 6 msec.
Z = Zeitschreibung (30 sec).
T = 0,5 ml Tyrode in IV.Ventrikel.
Pg= 200γ Pikratgift in IV.Ventrikel.
KA= Künstliche Beatmung angestellt.
Ergebnis: Atemlähmung nach kurzer vorheriger Erregung. Binnen einer Minute maximale Blutdruckwerte. Verkleinerung der Reflexamplitude. (Hypoxämie-Folge?)

B E S P R E C H U N G

Im Rahmen der am Würzburger Pharmakologischen Institut durchgeführten Versuche über chemische Natur und Wirkungsweise tierischer Gifte war auch die "Allgemeintoxizität" dieser Naturstoffe zu untersuchen.Beim Bienengift befindet sich das allgemeintoxische Prinzip nach NEUMANN u. HABERMANN in der elektrophoretischen bzw. chromatographischen Fraktion I. WLOSCZYK führte Versuche über die Verteilung von toxischen Komponenten in Schlangengiften durch. Alle diese Untersuchungen waren an der intakten weißen Maus (intravenöse, intraperitoneale und subkutane Injektion) ausgeführt worden und ließen noch keinen Schluß auf die Todesursache zu. Einen zur näheren Fassung des Begriffes "Neurotoxizität" geeigneten Beitrag hat HOFMANN mit dem Nachweis geliefert, daß Bienengift ebenso wie Schlangengift die neuromuskuläre Erregungsübertragung am isolierten Rattenzwerchfell blockiert. HABERMANN u. SEIFERT haben später am isoliert durchströmten Ganglion cervicale superius der Katze nach vorheriger Erregung eine Lähmung beobachtet.

Diese Befunde lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse am Ganztier übertragen; denn sie werden erst mit Giftkonzentrationen ausgelöst, die über dem Spiegel liegen, der bei einer Allgemeinvergiftung unter der Annahme gleichmäßiger Verteilung der Dosis letalis im Körper erreicht wird. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß in Körperflüssigkeiten und Geweben Hemmsubstanzen, mindestens für Bienengift (HABERMANN) enthalten sind. v.BRUCHHAUSEN prüfte daher erstmals, ob sich eine Blockade von Endplatten und Ganglien durch Bienen- und Schlangengift am narkotisierten Gesamttier nachweisen läßt, jedoch mit negativem Ergebnis.

Dagegen beobachtete er, daß unter dem Einfluß von Bienengift die Atmung sistiert, ehe die indirekte Erregbarkeit des Zwerchfells abgeschwächt wird. Ferner fand er, daß der homolaterale Beugereflex durch Bienengiftinjektionen abgeschwächt wird, sofern das Rückenmark cranialwärts vom zugehörigen Segment nicht durchschnitten ist. Diese Befunde waren der Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit, in der die Veränderungen von Atmung, Kreislauf und Reflextätigkeit durch tierische Gifte nebeneinander beobachtet werden sollten.

Bei unseren Versuchen fällt vor allem die große Verschiedenheit der Resultate auf, welche wir an verschiedenen Tieren oder auch am gleichen Tier bei unterschiedlichen Bedingungen mit der gleichen Giftdosis erzielten. Bienengift, mit dem wir uns vorzugsweise beschäftigten, kann beispielsweise bei Injektion in die Carotis den Blutdruck steigern, aber auch senken. Es kann die Atmung anregen und kann sie lähmen. Trotz dieser Variabilität der Einzelergebnisse muß aber aus unseren Versuchen gefolgert werden, daß dem Bienengift eine zentrale Wirkung auf Atmung, Kreislauf und Reflexgeschehen zukommt; denn die Effekte sind bei intracarotidealer Injektion erheblich stärker als bei intravenöser. Es ist damit allerdings noch keineswegs entschieden, ob diese Wirkungen tatsächlich eine entscheidende Rolle bei der Allgemeinvergiftung durch Bienengift oder Nigricollis-Gift spielen; denn die Anordnung unserer akuten Versuche entspricht nicht ausreichend den Verhältnissen bei der Vergiftung durch diese tierischen Sekrete in der Natur.

Über den Angriffspunkt der Gifte innerhalb des Zentralnervensystems lassen sich noch keine Angaben machen. Wir möchten an-

nehmen, daß bei intracarotidealer Injektion eine Vielzahl von nervösen Elementen erregt bzw. geschädigt wird und sich aus den zahlreichen Möglichkeiten von Reizung und Lähmung unsere im Einzelnen so unterschiedlichen Ergebnisse erklären lassen. Wir glauben nicht, daß aus den Beobachtungen bei Injektion in den IV. Ventrikel schon etwas Wesentliches über den Angriffspunkt des Bienengiftes in dieser Region geschlossen werden kann; es ist jedenfalls unwahrscheinlich, daß das Gift in der kurzen Zeit zwischen Applikation und Reaktion des Tieres tiefer in die Medulla oblongata bzw. ins Mittelhirn eingedrungen ist; vermutlich dürfte es sich also wohl um Reizung bzw. Lähmung oberflächlich liegender nervöser Elemente handeln, von denen aus auf reflektorischem Wege die tiefer liegenden "Zentren" beeinflußt werden. Diese Auffassung würde es verständlich machen, warum wir stets bei der ersten intraventrikulären Injektion einer bestimmten Giftdosis die deutlichsten Effekte sahen, während die gleichen Mengen bei späterer Wiederholung erheblich schwächer wirkten; vermutlich ist durch die erste Giftgabe bereits eine Schädigung des reizvermittelnden Apparates eingetreten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Absicht, etwas zur Klärung der Todesursache bei akuter Verabreichung von Bienengift und Schlangengiften beizutragen, wurden die Veränderungen von Atmung, Kreislauf und Reflextätigkeit nach intravenöser, intracarotidealer und intraventrikulärer Applikation von Bienen- und Naia-nigricollis-Gift verglichen.

Bienengift wirkt auf Blutdruck, Atmung und Reflextätigkeit bei intracarotidealer Injektion erheblich stärker als bei intravenöser. So führte beispielsweise die Einbringung von 450 bzw. 500γ Bienengift oder dessen Fraktion I in den Kopfkreislauf der Katze stets zu Atemlähmung und unabhängig davon zu Blutdruckanstieg; Der homolaterale Beugereflex wurde teils verstärkt, teils abgeschwächt.

Nach Denervierung beider Carotissinus war der Erfolg einer Bienengift-Einspritzung in die durchblutete Carotis überwiegend ein Blutdruckanstieg; bei Injektion des Giftes in den cranialen Stumpf einer ligierten Carotis wurden dagegen überwiegend Blutdruckabfälle beobachtet.

Nigricollis-Gift senkt bei intracarotidealer Injektion den Blutdruck stärker als bei intravenöser.

Die Einbringung von Bienengift oder dessen Fraktion I in den IV. Ventrikel führte zu Reflexabfall, Atemlähmung und Blutdruckanstieg bzw. -abfall.

Der Erfolg gleicher Giftdosen ist sowohl von Tier zu Tier, als auch am gleichen Tier häufig unterschiedlich.

Die Möglichkeiten zur Deutung der bei den verschiedenen Versuchsanordnungen beobachteten Reaktionen wurden erörtert.

Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und für die gewährte gütige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Dr. E. H a b e r m a n n gilt mein besonderer Dank für die Einweisung in die Materie und die Hilfe bei der Durchführung der Versuche sowie für seine Unermüdlichkeit in der Erteilung wertvoller Ratschläge.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BROWN,R.V. Amer.J.Physiol., 134, 202 (1941).

v.BRUCHHAUSEN,F. unveröffentlichte Versuche, Würzburg 1954

ELLIOT,R.H. Phil.Trans.Roy.Soc. 197, 361 (1905).

FLURY,F. Naturwissensch. 1, 341 (1923).

GERLICH,N. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 211, 97 (1950).

HABERMANN,E. 1.Arch.exper.Path.u.Pharmakol.222, 173 (1954).
2.unveröffentlichte Versuche.

HAHN,G.u.H.OSTERMAYER, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 2407 (1936).

HAHN,G.u.A.LEDITSCHKE, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 681 (1937).

HOFMANN,H.T. 1. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 214, 523 (1952).
2. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 216, 250 (1952).

KARSAY,D. Therapia, 3, 2 (1923).

KELLAWAY,CH,R.O.CHERRY u.F.E.WILLIAMS,
Austr.J.exper.Biol.a.med.Sci. 11, 75 (1933).

LANGER,J. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 38, 381 (1897).

MACHT, D.J. Amer.J.Physiol. 113, 90 (1935).

NEUMANN,W.u.E.HABERMANN, Arch.exper.Path.u.Pharmakol.222,367(1954).

RÖTHEL,M. Dissertation Würzburg 1953.

ROGERS, Phil.Trans.Roy.Soc.B. 197, 123 (1904).

SALZMANN,G. Dissertation Würzburg 1953.

SCHAUMANN,O. Behring-Werk-Mitteilungen,Heft Nr.7,Seite 45(1936).

SEIFERT,E. unveröffentlichte Versuche, Würzburg 1954.

STARKENSTEIN,E.u.H.WEDEN, Med.Klin. 28, 927 (1936).

WALL,A.J. Proc.Roy.Soc. 32, 333 (1881).

WLOSCZYK,L. Dissertation Würzburg 1954.

L E B E N S L A U F

Am 20. Juni 1927 wurde ich, Friedrich Ludwig Roßbach, als Sohn des verstorbenen Bundesbahnbeamten Wilhelm Roßbach und seiner Ehefrau Maria, geb. Wittayer, in Fulda geboren. Nach vier Jahren Grundschule trat ich 1937 in das Staatliche Gymnasium Fulda ein. Nach 6-jährigem Besuch dieser Schule kam ich 1943 als Luftwaffenhelfer nach Kassel und besuchte dort bis zu meiner Einberufung zum RAD und Wehrmacht die 7. Klasse. Meine Entlassung erfolgte Ende 1945 und ich legte im Herbst 1946 die Reifeprüfung in einem Sonderlehrgang für Kriegsteilnehmer ab(Staatl. Domgymnasium Fulda). Seit dem Wintersemester 1950/51 studierte ich in Würzburg Zahnmedizin, legte im April 1952 die zahnärztliche Vorprüfung ab und beendete mein Studium mit dem Staatsexamen am 23. Juni 1954. Mit gleichem Datum erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Roßbach

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3